

## **HUBUNGAN KARAKTERISTIK FARMAKOKINETIKA DENGAN RESPON TERAPI PADA KASUS KEGAWAT-DARURATAN PASIEN ANAK**

(Studi Penggunaan Aminofilin IV di IGD RSUD Haji Surabaya)

**Jamilah, Anita Purnamayanti**

Farmasi / Fakultas Farmasi

[jamilah.albakrie@yahoo.com](mailto:jamilah.albakrie@yahoo.com)

**Abstrak:** Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan karakteristik farmakokinetika aminofilin intravena dengan respon terapi pada pasien anak serangan asma berat dan/ancaman henti napas. Rancangan penelitian secara retrospektif berdasarkan rekam medis di IGD RSUD Haji Surabaya. Dari 36 pasien yang menerima aminofilin intravena periode Januari 2016-Juni 2017 diperoleh perkiraan parameter farmakokinetik menggunakan asumsi data populasi dan analisis data PKPD dengan program monolix<sup>®</sup> diperoleh  $V_d = 0.286$  liter/kg,  $K = 0,00564$ /jam,  $K_{12} = 2.41$ /jam,  $K_{21} = 0,0697$ /jam,  $E_{max} = 4,7$  mg/L, dan  $EC_{50} = 1,66$ mg/L. Disimpulkan terdapat hubungan ( $p = 0,000$ ) antara karakteristik farmakokinetika aminofilin infusi intravena dengan respon terapi pada pasien anak serangan asma berat.

**Kata kunci:** model farmakokinetika-farmakodinamika, serangan asma berat, aminofilin, teofilin, monolix<sup>®</sup>

**Abstract:** This study was aimed to find out the correlation between the characteristics of intravenous aminophylline pharmacokinetics with therapeutic response in pediatric patients with severe asthma attack and / stop breathing threat. The research design is retrospectively based on medical record at IGD RSUD Haji Surabaya. Of the 36 patients receiving intravenous aminophylline from January 2016-June 2017 we obtained an estimate of pharmacokinetic parameters using population data assumption and PKPD data analysis with monolix<sup>®</sup> program obtained  $V_d = 0.286$  liter / kg,  $K = 0.00564$  / h,  $K_{12} = 2.41$  / h ,  $K_{21} = 0.0697$  / h,  $E_{max} = 4.7$  mg / L, and  $EC_{50} = 1.66$ mg / L. It was concluded that there was a relationship ( $p = 0,000$ ) between the pharmacokinetics characteristics of aminophylline of intravenous infusion with therapeutic response in pediatric with severe asthma attack.

**Keywords:** pharmacokinetics-pharmacodynamics model, severe asthma attack, aminophylline, theophylline, monolix<sup>®</sup>

### PENDAHULUAN

Prevalensi asma anak di Indonesia berdasarkan Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2013, angka kejadian asma pada anak usia 0 – 14 tahun adalah 9,2%. Hampir

separuh dari seluruh pasien asma pernah dirawat di rumah sakit dan melakukan kunjungan ke bagian gawat darurat setiap tahunnya (Rengganis, 2008), sedangkan di Rumah Sakit Umum Haji Surabaya pada tahun 2016 asma merupakan salah satu kasus dari 10 kasus terbanyak di IDG.

Seorang penderita asma dapat mengalami serangan secara tiba-tiba dan harus segera ditangani agar tidak menimbulkan dampak yang tidak dikehendaki seperti ancaman henti napas dan bahkan meninggal. Jika menurut penilaian awal pasien jelas dalam serangan berat, maka langsung diberikan nebulisasi  $\beta_2$ -agonis dikombinasikan dengan antikolinergik, oksigen, dan/obat intravena yaitu steroid dan/aminofilin. (IDAI, 2005)

Penggunaan obat dengan rentang terapi sempit seperti aminofilin yang mengandung teofilin memerlukan pemantauan kadar obat di dalam darah (*Therapeutic Drug Monitoring*). Hal ini dilakukan untuk menyesuaikan dosis sehingga dapat mencegah timbulnya efek toksik. Pemantauan TDM di Indonesia jarang dilakukan di pelayanan kesehatan karena mengingat biaya yang diperlukan relatif mahal, keahlian terbatas untuk memberikan interpretasi hasil penetapan kadar obat, dan kurangnya komunikasi dengan klinisi lainnya (Setiabudy, 2011). Sedangkan kendala TDM pada pasien pediatri adalah sulitnya akses vena pada anak, volume darah yang terbatas, biaya yang mahal, dan perlunya seorang ahli untuk memberikan interpretasi hasil penetapan kadar obat, dengan kendala-kendala tersebut pengukuran kadar obat dalam darah menjadi sulit untuk dilakukan.

Sulitnya pengukuran kadar obat dalam darah berdampak pada kesulitannya analisis farmakokinetika dan farmakodinamika. Farmakokinetika menggambarkan waktu dengan kadar obat dalam darah sedangkan farmakodinamika menggambarkan efek terapi dengan konsentrasi obat dalam darah sehingga dikembangkan pemodelan farmakokinetika-farmakodinamika (PKPD) untuk membantu klinisi mengatasi masalah tersebut. Pemodelan PKPD ini menggambarkan hubungan waktu dengan efek terapi.

Oleh karena itu, pemantauan dapat dilakukan dengan meninjau secara farmakokinetika yaitu dengan menghitung perkiraan kadar obat berdasarkan dosis terapi yang diberikan pada pasien dan pemodelan PKPD. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui hubungan karakteristik farmakokinetika dengan respon terapi pada penggunaan aminofilin intravena di Rumah Sakit Umum Haji Surabaya.

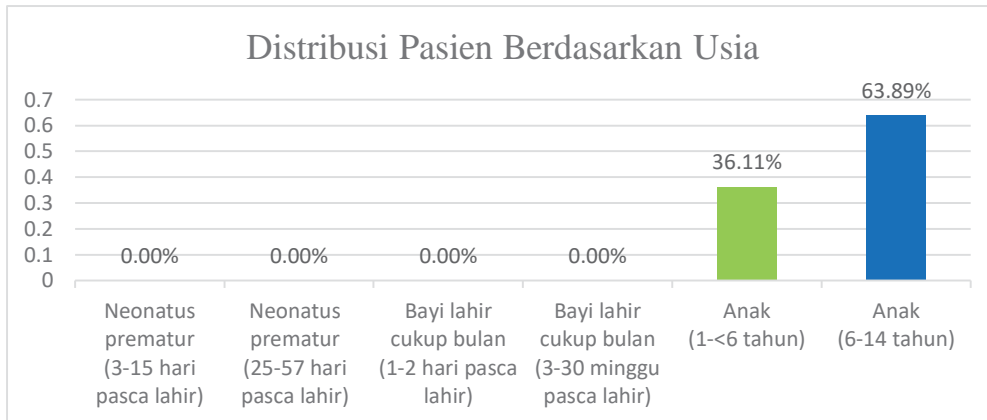
#### METODE PENELITIAN

Dalam penelitian ini digunakan jenis penelitian observasional dan dalam melakukan analisa data digunakan metode deskriptif dan inferensial untuk mendeskripsikan tentang hubungan karakteristik farmakokinetika aminofilin (teofilin) dengan respon terapi pada kasus kegawat-daruratan pasien anak. Penelitian ini dilakukan di Rumah Sakit Umum (RSU) Haji Surabaya, Jl. Manyar Kertoadi No. 1 Surabaya.

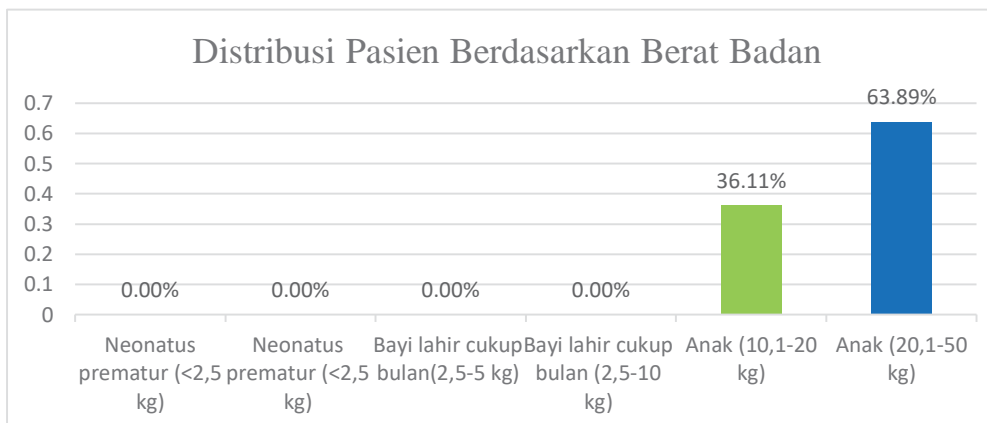
Populasi terjangkau pada penelitian ini adalah pasien anak asma berat di bagian instalasi gawat darurat (IGD) RSU Haji Surabaya selama periode Januari 2016-Juni 2017. Sampel pada penelitian ini adalah seluruh populasi terjangkau. Teknik sampling yang digunakan dalam penelitian ini adalah *purposive sampling (non probability sampling)*.

Pada penelitian ini pengumpulan data bersifat retrospektif yaitu data dari rekam medis (data sekunder) RSU Haji Surabaya. Analisis data parameter farmakokinetik dihitung berdasarkan asumsi data populasi, pola grafik/kurva PK-PD disajikan secara deskriptif. Parameter PK dan model PK-PD dapat diperoleh secara analisis kuantitatif/matematis menggunakan program komputer monolix<sup>®</sup> dan hubungan antara parameter farmakokinetika aminofilin iv dengan respon terapi dapat diketahui dengan menggunakan uji korelasi Rank Spearman.

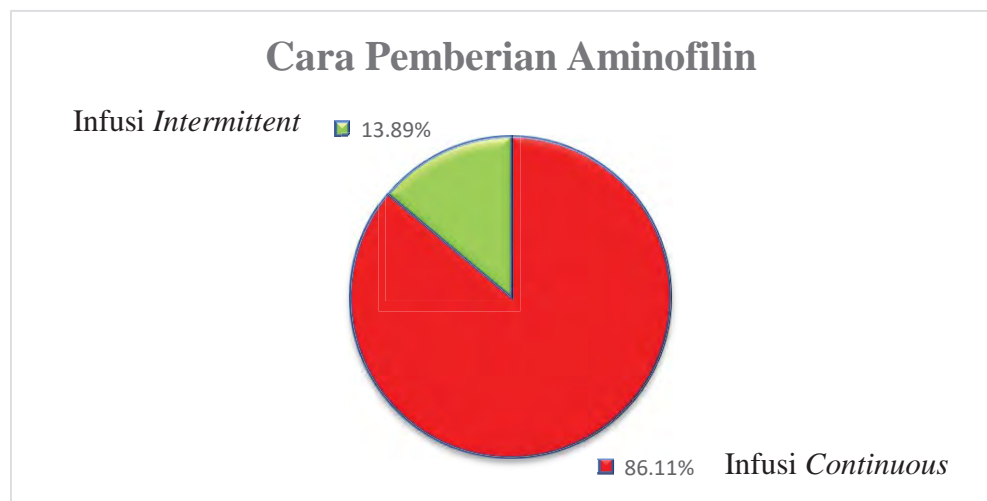
**HASIL DAN PEMBAHASAN**



**Gambar 1. Distribusi Persentase (%) Usia Pasien**



**Gambar 2. Distribusi Berat Badan Pasien**



**Gambar 3. Distribusi Pasien Berdasarkan Cara Pemberian Aminofilin**

Waktu paruh ( $t_{1/2}$ ) dari ke-36 pasien yaitu 13 pasien dengan  $t_{1/2} = 3,4$  jam dan 23 pasien dengan  $t_{1/2} = 3,7$  jam. Pasien usia  $1 < 6$  tahun dengan  $t_{1/2}$  yaitu 3,4 jam memiliki nilai  $K$  sebesar 0.203824/jam dan pasien usia 6-14 tahun dengan  $t_{1/2}$  yaitu 3,7 jam memiliki nilai  $K$  sebesar 0.187297/jam. Volume distribusi ( $V_d$ ) dari ke-36 pasien adalah 5,5-25 Liter.

Tiga puluh satu pasien yang mendapatkan aminofilin dalam bentuk infus *continuous* setelah dihitung perkiraan kadar obat dalam darah pada keadaan *steady state* ( $C_{pss}$ ) dengan menggunakan asumsi data populasi terdapat 22 pasien dengan kadar teofilin serum yang berada dalam rentang terapeutik yaitu 5-20 mg/L (Ministry of Health Malaysia, 2015) yaitu 5,13-10,71 mg/L dan 9 pasien lainnya diperoleh kadar teofilin serum berada dibawah rentang terapeutik (subterapeutik) yaitu 1,41-4,93 mg/L. Pasien dengan kadar teofilin serum berada dibawah rentang MEC menunjukkan perbaikan klinis meskipun secara teoritik kadar obat yang dihitung dibawah batas bawah MEC hal ini dikarenakan terdapat pengobatan asma yang lain selain aminofilin, yaitu agonis beta-2 dan corticosteroid.

Pada 5 pasien yang mendapatkan aminofilin dalam bentuk infusi *intermittent* setelah dihitung perkiraan kadar obat dalam darah pada setiap waktu dengan menggunakan asumsi data populasi diperoleh pola 2 pasien mencapai kadar tunak mulai dosis ke-3 (pasien 1 dan 5), 2 pasien mencapai tunak mulai dosis ke-4 (pasien 2 dan 4), dan 1 pasien (pasien 3) kadar obat dalam darah belum mencapai keadaan tunak, kadarnya terus naik sampai dosis ke-5.

Analisis kemudian dilanjutkan dengan pembuatan model PKPD dengan menggunakan piranti lunak yaitu Monolix<sup>®</sup>. Pendekatan yang digunakan adalah algoritma SAEM (Stochastic Approximation Effect Model) dan dengan menggunakan MATLAB library sebagai core-nya diperoleh  $V_d = 0.286$  liter/kg,  $K = 0,00564$ /jam,  $K_{12} = 2.41$ /jam,  $K_{21} = 0,0697$ /jam,  $E_{max} = 4,7$  mg/L, dan  $EC_{50} = 1,66$ mg/L.

Berdasarkan analisis hubungan antara karakteristik farmakokinetika teofilin dengan respon terapi yang di analisis dengan menggunakan teknik analisa statistik inferensial dengan uji korelasi Rank Spearman menggunakan program SPSS 16. Uji

korelasi Rank Spearman menunjukkan terdapat hubungan bermakna antara karakteristik farmakokinetika teofilin dengan respon terapi ( $p = 0,000$ ).

Keterbatasan dari penelitian ini adalah tidak bisa nya mengambil cuplikan darah karena sulitnya akses vena pada anak, volume darah yang terbatas, biaya yang mahal, dan perlunya seorang ahli untuk memberikan interpretasi hasil penetapan kadar obat sehingga pada penelitian ini digunakan asumsi data populasi untuk menghitung parameter farmakokineika. Keterbatasan lainnya adalah terkait respon terapi yang tercantum di rekam medis, hanya terdapat data respon *Respiratory Rate* (RR), laju nadi, derajat sesak yang dinyatakan dalam (+), (++), dan (-) dan SaO<sub>2</sub> pada awal diagnosis derajat serangan asma, penilaian respon pada penelitian ini di dasarkan alur perpindahan pasien dari IGD, sesuai PPK RSUD Haji Surabaya. Keterbatasan yang terakhir yaitu metode yang digunakan adalah retrospektif sehingga tidak diketahui dengan pasti kapan pemberian obat diberikan, hanya dapat membaca waktu yang tercatat di rekam medis.

#### KESIMPULAN DAN SARAN

Berdasarkan hasil penelitian dapat diambil kesimpulan bahwa terdapat hubungan ( $p = 0,000$ ) antara karakteristik farmakokinetika aminofilin yang diberikan secara infusi intravena dalam kombinasi dengan nebulasi  $\beta_2$  agonis dan corticosteroid intravena dengan respon terapi pada pasien anak dengan asma berat di IGD RSUD Haji Surabaya dan dapat disarankan beberapa hal sebagai berikut:

- a. Dilakukan penelitian dengan mengambil cuplikan darah untuk mendapatkan data populasi untuk model farmakokinetika farmakodinamika orang Indonesia
- b. Penelitian selanjutnya menggunakan metode prospektif untuk pengambilan data sehingga diketahui dengan pasti kapan pemberian obat dan respon yang akan diamati

DAFTAR PUSTAKA

- American Society of Health-System Pharmacists. (2017). *AHFS Drug Information*. Bethesda: American Society of Health System Pharmacists.
- Anonim, 2017. Global Strategy For Asthma Management and Prevention, Update 2017. Global Initiative For Asthma, 14
- Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan RI, 2013, Riset Kesehatan Dasar, Jakarta, 87
- Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia (BPOM RI). 2017. *Informasi Obat Nasional Indonesia (IONI)*. Jakarta: BPOM RI
- Dalabih, Abdallah R *et al*, 2013, Aminophylline infusion for status asthmaticus in the pediatric critical care unit setting is independently associated with increased length of stay and time for symptom improvement, 4
- Direktorat Bina Farmasi Komunitas dan Klinik, Ditjen Bina Kefarmasian dan Alat Kesehatan, Departemen Kesehatan RI, 2009, Pedoman Pelayanan Kefarmasian Untuk Pasien Pediatri, Jakarta, 5-8
- Direktorat Bina Farmasi Komunitas dan Klinik, Ditjen Bina Kefarmasian dan Alat Kesehatan, Departemen Kesehatan RI, 2007, Pedoman Pharmaceutical Care untuk Penyakit Asma, Jakarta, 4-5
- Gilman, A.G., 2007, *Goodman & Gilman Dasar Farmakologi Terapi*, diterjemahkan oleh Tim Alih Bahasa Sekolah Farmasi ITB, Edisi X, 877, Penerbit Buku Kedokteran, EGC, Jakarta.
- IDAI, 2009, *Pedoman Pelayanan Medis*, 269-272
- Jambhekar Sunil S. and Breen Philip J., 2012, *Basic Pharmacokinetics*, London; Pharmaceutical Press, 359-365
- Katzung, B.G., 2012. *Basic & Clinical Pharmacology 12th ed.*, USA: McGraw Hill Companies.
- Lacy,C.F, Amstrong, L.L, Goldman, M.P, and Lance, L.L., 2007, *Drug Information Handbook: A Comprehensive Resource for all Clinicians and Healthcare Professionals ed.15th*, Lexi-Comp for the American Pharmacists Association, United States, 1664-1666
- Maranatha, D. (2010). Asma Bronkial dalam Buku Ajar Ilmu Penyakit Paru 2010. (2011). Surabaya : Departemen Ilmu Penyakit Paru FK Unair – RSUD Dr Soetomo.
- Ministry of Health Malaysia, Clinical Pharmacokinetics Pharmacy Handbook Pharmacy Practice and Development Division, 2015, Clinical Pharmacokinetics Pharmacy Handbook, Malaysia, Perpustakaan Negara Malaysia, 134-144

- Ramaiah Savitri, 2005, *Asma Mengetahui Penyebab, Gejala, dan Cara Penanganannya*, PT Bhuana Ilmu Populer kelompok Gramedia, 18-25
- Rengganis, Iris, 2008, *Diagnosis Dan Tatalaksana Asma Bronkial*, *Majalah Kedokteran Indonesia* vol 58 no 11 nov. p.445
- Santosa, H, 2007, *Asma bronchial dalam Buku Ajar Alergi Imunologi Anak.*, 22: 253.
- Setiabudy Rianto, 2011, *Therapeutic Drug Monitoring: Focus on Conditions in Indonesia.* **43** (3): 208
- Shargel, Leon., Susanna Wu-Pong, Andrew B. C. Yu. (2012). *Biofarmasetika dan Farmakokinetika Terapan*, Edisi V, terjemahan Fasich dan Budi Suprapti, Airlangga University Press, Surabaya
- Sweetman, Sean.C. (2009). *Martindale ed.36th The Complete Drug Reference.* London: The Pharmaceutical Press.
- UKK Pulmonologi PP IDAI. *Pedoman nasional asma anak.* Jakarta: 2005
- WHO, 2011 *Top 10 Causes of Death*, (online), ([www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/](http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/) diakses 23-08-2017)
- WHO, *The International Pharmacopoeia. Sixth Edition*, 2016. Quality specifications for pharmaceutical substances and dosage forms together with supporting general methods for analysis